

タイムリリース試験を採用する規格項目には対応する規格試験を設定すること、② RTR 試験と規格試験の使い分けの設定、③ 多変量解析を採用した試験法（例、近赤外）ではモデルの構築・メンテナンス手順の設定については、行政・企業からの反応から判断すると、妥当なものと受け止められているようである。『②RTR 試験と規格試験の使い分けの設定』について、『GMP 下の逸脱管理で行われるべきもので、審査過程の資料に入れることに対しては違和感がある』との意見は広報活動を通じ示された。RTR 試験の経験が少ない今日においては、総合的な理解が進んでいない現状及び運営が複雑になる可能性を鑑みて、審査段階で企業側と行政側が十分議論しておく必要があるため、当該運営原則はしばらく続け経験を積むのが得策ではないかと考える。

NIR による製造工程のモニタリング及び工程内試験は、数多くの報告があり、既に実用化されている。そのため RTR を採用するための有力な手段の一つであると考えられているが、RTR 試験の手法としての実用化はあまり普及していない。その原因として、

1. 最終的に品質を保証できる適切な製造・品質管理戦略を構築する必要があるが、NIR はそのための科学的な理解が不十分で最終試験に代わる RTR 試験の手法としては一部では不安視されており、社内規格止まりとなっている。
2. これまでに申請例がほとんどなく、記載事項の整備等が整っていない。

以上の2点が挙げられる。

『サクラ錠モック』および『承認書記載例』において、考え方の基本は示してあるもの

の、さらに具体的な議論が今後必要である。

E. 結論

E-1 原薬の開発・製造情報に関する研究：

E-1-1 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

医薬品の品質確保が保証できる「出発物質」を正しい位置に選択し、規制当局および産業界双方にとって最も薬事コストが少なく公的規制をかけるべき工程を決定するために、出発物質は以下の原則に従って選択されるべきである。

- 「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明するべきである。
- 出発物質から原薬までの製造工程数が長いほど、出発物質の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる。
- 出発物質の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。
- 原薬の品質の一貫性は、(1) 出発物質の品質、(2) 提案する出発物質に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

E-1-2 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

抗体医薬品の開発では、従来のバイオ医薬品に共通する組換えタンパク質の大量生産／精製技術といった最新の技術に加え、遺伝子組換えによるキメラ抗体やヒト化抗体作製技術、ヒト抗体遺伝子導入動物やフ

ァージディスプレイ法等を利用したヒト型抗体作製技術、さらには、製造方法や特性解析技術において抗体医薬品に共通に利用可能な基盤技術が利用されている。抗体医薬品製造技術の進展を踏まえ、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保に資するため、抗体医薬品の製法開発や品質特性解析等について、製品間で共通する事項に関する考え方を示した。また、抗体医薬品の合理的な開発の推進と審査の効率化を図ることを目的とし、抗体医薬品の製造、特性解析、規格および試験方法の設定において、共通する留意事項を明らかにし、抗体医薬品の製造販売承認申請に必要とされる事項を列挙した。

なし

H. 参考情報

なし

E-2 製剤の開発・製造情報に関する研究

本年度は昨年度までの研究成果を基に広く方法活動を行い、研究成果の浸透度の評価及び今後の課題の洗い出しをおこなった。RTR の運営原則は日本の審査当局を含め、行政側には受け入れられつつある。一方で多くの企業、行政の一部においては、Enhanced Approach の導入が始まったばかりで、工程の理解度、NIR 試験などの技術的問題、デザインスペースの維持・管理など運営上の問題にはさらなる検討が必要である。

F. 健康危機管理情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

原薬の開発・製造情報に関する研究
－化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則－
－抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素－

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長
研究協力者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

研究要旨

品質確保は医薬品の有効性と安全性保証の基本であり、製薬企業は工程における各種パラメータを詳細に承認申請書に記載し、登録されたパラメータに従い製造することを義務づけられている。市販後に新たな製造設備の導入などで、工程パラメータの変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局は多くの時間、労力、コストをこれらの対応に要している。

この状況を打開するため、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、企業活動に品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであること、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和するという方針を打ち出した。その結果、より科学的な品質管理への移行が容易になり、コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の品質管理が可能となる道筋が開けた。

現在検討が進められているICHガイドラインQ11も上記の方針に従い、原薬(化学薬品及び生物薬品)の開発から製造までのあり方を検討している。このガイドラインでは新しい概念であるプラットフォーム技術(複数の製品に共通して適用可能な技術)を利用した原薬開発に関しても言及されている。

本研究は化学薬品と生物薬品原薬の開発～製造プロセスを再検討し、原薬開発の促進と審査プロセスの効率化を図ることを目的にそれぞれ、① 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則、および②抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素に関して研究した。

① 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

特にわが国で実施されている原薬の開発～製造プロセスに注目し、その問題点を洗い出

し、開発から製造までのプロセスに最新の科学と品質リスクマネジメントを導入する方策を構築することを最終的な目標としている。本年度は規制当局に登録する製造プロセスを決定するために出発物質を選択する原則を明らかにすることを目的として研究を実施した。

その結果、以下の原則が確認された。「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明すべきであり、詳細な製造工程の理解と混入する可能性のある不純物を含めて検出可能な分析方法が必要である。出発物質から原薬までの反応工程数が長いほど、出発物質の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる。出発物質の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の反応工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。原薬の品質の一貫性は、(1) 出発物質の品質 (2) 提案する出発物質に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

② 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

抗体医薬品の開発では、遺伝子組換えによるキメラ抗体やヒト化抗体作製技術、ヒト抗体遺伝子導入動物やファージディスプレイ法等を利用したヒト型抗体作製技術、さらには、組換えタンパク質の大量生産／精製技術といった最新の技術が利用されている。このような抗体医薬品製造技術の進展を踏まえ、抗体医薬品の製法開発や品質特性解析等について、製品間で共通する事項に関する考え方を示すことは、抗体医薬品の品質・安全性・有効性確保に有用と考えられる。本研究では、抗体医薬品の合理的な開発の推進と審査の効率化を図ることを目的とし、抗体医薬品の製造、特性解析、規格および試験方法の設定において、共通する留意事項を明らかにし、抗体医薬品の製造販売承認申請に必要とされる事項を列挙した。さらに、プラットフォーム技術に関しては、構造の類似した抗体医薬品の開発で、CHO細胞などのように使用実績がある宿主細胞を使用する場合、自社内の使用経験を基に、セルバンクの試験設定において合理的な対応を行うことや、同様の細胞培養および精製方法を採用する場合の工程デザインの説明にも使用できるであろうことを考察した。

第一部 化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長

研究協力者（順不同）

長山 敏（ファイザー）
小林弘兵衛（塩野義製薬）
井口富夫（HS 財団）
長谷川 隆（大塚製薬）
中村博英（合同酒精）
井伊斉昭（セントラル硝子）
常松隆男（トクヤマ）
山田 純（ファイザー）
木田仁史（旭化成ファーマ）
薙井 武（日本新薬）
寶田哲仁（持田製薬）
黒田賢史（武田薬品）
菅原貴博（エーピーアイコーポレーション）
松村清利（大塚化学）
高木公司（中外製薬）
岸本康弘（日本ベーリンガーインゲルハイム）
安藤 剛（PMDA）
森末政利（PMDA）
中西民二（PMDA）
高木和則（PMDA）
本田二葉（PMDA）
松田嘉弘（PMDA）

A. 研究目的

品質確保は医薬品の有効性と安全性保証の基本であるため、極めて厳しい品質規制

が実施されている。製薬企業は工程における各種パラメータを詳細に承認申請書に記載し、登録されたパラメータに従い製造しなければならない。市販後に新たな製造設備の導入などで、工程パラメータの変更が必要になった時には改めて承認事項の変更申請や届出が必要になり、企業・規制当局は多くの時間、労力、コストを要している。

この状況を打開するため、日米欧医薬品規制調和国際会議(ICH)は、医薬品規制に国際標準化機構(ISO)の品質システムの概念を導入し、企業の責任と自主的な取り組みを重視するとともに、製品研究開発と品質管理に最新の科学と品質リスク管理の概念を取り入れるべきであること、科学的かつ体系的な製品研究開発を実施し、品質管理を実行する場合には、工程変更に関する規制を緩和するという方針を打ち出した。その結果、より科学的な品質管理への移行が容易になり、コストの削減と開発から市販後まで一貫した企業の品質管理が可能となる道筋が開けた。

しかしながら、ICH ガイドラインは概念的な記載に留まっており、具体的な実行方法に関しては殆ど示されていない。新方針に従って、製品研究がなされ、承認申請されても、開発企業と規制当局の間で研究結果の解釈が異なった場合には、むしろ、医薬品開発・審査の遅れを来すことが懸念される。産官学が協力して、最新の科学技術

を導入した製品研究開発の事例を調査・研究し、承認審査の際の判断基準を明確にすることが急務である。

上記を踏まえ、本研究においては、製品研究開発の実情を調査し、申請承認の事例研究を実施する。この作業を通じて、規制当局に提出する研究開発レポートの実物モデルを作成し、新政策における製品研究開発に関するガイダンスを作成することを目的とする。本研究を通じて、医薬品の一層の品質確保につながる科学的な承認審査を促進することが最終目標である。

原薬製造に関する薬事規制では、一連の製造工程の中で公的な規制をかける最初の中間化合物（出発物質）を選択し、出発物質以降のプロセスを規制当局に登録することになる。出発物質選択の考え方に関して、必ずしも規制当局と製造業者間で明確な合意が存在せず、見解が分かれることがある。本研究では、医薬品の品質確保が保証できる出発物質を正しい位置に選択し、規制当局および産業界双方にとって最も薬事コストが少なく公的規制をかけるべき工程を決定する合理的なプロセスを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本製薬工業協会、日本医薬品原薬工業会に所属する研究者・技術者、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の審査・査察担当者と3回の研究班会議を実施し、ICH Q11 等の国際的動向に注意を払いつつ、わが国における医薬品原薬の開発および製造における問題点に関して討論を行った。

また下記ガイドラインを参考にした。

- FDA DRAFT GUIDANCE:

Guidance for Industry Drug Substance, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information

- FDA DRAFT GUIDANCE: Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches
- EMEA Guideline: GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES
- 薬食審査発第 0210001 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項について（平成 17 年 2 月 10 日）」
- ICH guideline: Q8(R2): Pharmaceutical Development
- 医薬発第 1 2 0 0 号「原薬 GMP のガイドラインについて（平成 1 3 年 1 1 月 2 日）」

研究協力者による会議報告を参考にした。

- 遺伝毒性不純物に関する国際会議報告「Genotoxic Impurities Conference 米国 New Jersey 州 Princeton 2009.12.3-4」
- 日本製薬工業協会、平成 20 年度 GMP 事例研究会

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. 研究結果

わが国の実情と共に国際動向を勘案して、原薬選択に関する考慮すべき事項に関して「化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則に関する報告書（案）」としてまとめた（別添1）。

報告書では出発物質の規制上の位置づけ、日本及び米国の現状分析、ICH の取り組みの分析を踏まえて、解決すべき課題を論じた。その上で「中間体を出発物質として設定する際に考慮・評価すべき事項」として、具体的に化学薬品原薬を製造する一連のプロセスの中で出発物質を選択するために必要な事項に関して論じた。

D. 考察

最終的にヒトに投与される製剤の目標製品品質プロファイル（QTPP）が満足されることが医薬品開発にとって最も重要なことである。QTPP を満たすように原薬に適切な CQA が設定され、さらに原薬の CQA を恒常的に保証できる製造プロセスと出発物質の特性が規定されているべきである。特に最近のトレンドである QbD（Quality by Design）やリアルタイムリリース試験を取り入れた医薬品開発を実施する場合には、常に製剤の QTPP と関連づけて出発物質の特性や出発物質から原薬までの製造方法を評価すべきであることはいうまでもない。

ただし、新医薬品原薬だけでなく、後発品にも用いられかつ様々な剤形や用法を有する汎用医薬品原薬も考慮し、本報告書では、原薬の CQA との関連づけを中心に出発物質と製造工程を評価した。

報告書に記載しているように、原薬の品質の一貫性は、(1) 出発物質の品質、(2)

提案する出発物質に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。出発物質の品質は、原則的には（少なくとも conventional approach では）出発物質の規格及び試験方法と製造プロセスと製造管理に依存する。現在の薬事システムではこの中で公的に登録され、管理の対象となるのは規格及び試験方法のみであり、その点で、出発物質の品質は常に原薬のそれと比べて本質的な不確定性を有する。

この不確定性に関わるリスクを原薬は出発物質から原薬までの製造プロセスと合わせて評価し、リスク管理が可能な適切な中間化合物を出発物質として、設定することになる。

リスク管理の方策はいろいろあり、例えば長い工程を規制当局に登録するというのも一つの方策である。また、徹底的に開発段階に資金を投入し、各種データからたとえ短い工程であっても頑健な工程が確立され原薬の品質が保証されていることを立証するということも可能である。または、厳密な出発物質の規格を設定することで、リスクを管理するという方策もあり得る。どの様な方策を採用するかは原薬製造業者の管理戦略と開発戦略による。

出発物質は、ICH Q7 では「原薬の製造に使用され、かつ、それが原薬の構造中の重要な構成部分として組込まれる原料、中間体又は原薬である。市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。原薬出発物質は、通常、化学的性質及び構造を明確にされているものである。」と定義されている。ただし、出発物質の適格性に関して

は記述がない。

一方、現在作成中の ICH Q11 では、出発物質は、原薬の化学構造の主要な一部として組み込まれる物質であることが指摘されており、この点で出発物質は「試薬」と区別される。例えば簡単なエステル基を賦与するために用いられる化合物は出発物質としてではなく、試薬として取り扱われる。

ICH Q7 原薬 GMP のガイドラインでは汎用市販品も原薬出発物質に含まれることを記述している。現在の薬事規制では出発物質が汎用市販品である場合は、出発物質選択の妥当性を問われることが通常はない。その理由は報告書で論じたように、①汎用市販品から原薬までは一般には多段階の反応を要し、以降の工程で十分に品質管理が可能と考えられ、②十分に特性解析され多くの企業で使用されているからである。さらに、③医薬品製造専用でないの公的に GMP の対象とすることは困難であるという現実的な事情も存在する。

いわゆる注文生産品と汎用市販品は、厳密に区別されるべきである。反応工程の長い原薬の場合、真の汎用市販品からある段階の中間化合物までを別の製造業者に製造委託をするような場合に、製造委託された中間体は汎用市販品であるという理由では出発物質としては認められない（報告書に記載した観点から妥当性の立証が必要）。現在作成中の Q11 ガイドラインの中では、汎用市販品であることは原薬製造業者が立証すべきであり、承認審査の過程で規制当局から汎用市販品であることの証明を求められることがあるとの議論がなされている。

米国での「出発物質」の取扱いは、汎用市販品（汎用化学品）と医薬品原薬に至る

までの特定の中間化合物の 2 種に分類され、国際的にも同様の分類で処理されている。しかし、現実には「複数の医薬品のキー化合物として市販される化合物」が存在し、上記 2 種とは異なる取扱いを今後検討する必要もあることが指摘された。ただし、上記「複数の医薬品のキー化合物として市販されている分類」の場合、一律に、ある特定の化合物を「出発物質」として定義付けすることは困難かもしれない。用法・用量、剤形、投与経路等により、必要とされる CQA が異なる可能性があることに留意すべきである。

E. 結論

出発物質より上流（出発物質の製造工程）と下流（原薬の製造工程）で、製造業者の品質システム以外は公的な薬事規制が全く異なる。このため、医薬品の品質確保が保証できる「出発物質」を正しい位置に選択し、規制当局および産業界双方にとって最も薬事コストが少なく公的規制をかけるべき工程を決定する合理的なプロセスを明らかにする必要がある。

研究班は議論を重ねて以下の原則を確認した。

- 「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明するべきである。
- 出発物質から原薬までの製造工程数が長いほど、出発物質の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる。
- 出発物質の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制

当局に登録される必要がある。

- 原薬の品質の一貫性は、(1) 出発物質の品質、(2) 提案する出発物質に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

また上記原則の下で、①出発物質に求められる一般的事項、②出発物質とすることの妥当性、③出発物質の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の設定、④出発物質を設定する際に考慮すべき事項、⑤出発物質の規制上の取扱い、⑥出発物質を議論する際の工程の教え方に関して求められる要件等を「案」の形で明らかにした。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1) 論文発表

- 奥田晴宏、品質に関するトピックの動向 Q8(R1): 製剤開発(補遺) 医薬品研究, 40 (10), 660-666 (2009)
- Ando, T., Hiyama, Y., Matsuda, Y., Nakanishi, T., Okuda, H., Inside ICH-MHLW, working groups ramp up quality-based implementation, *Pharmaceutical Technology*, 33 (9), 72 (2009)
- 奥田晴宏、第一部 品質・規格等のデータ評価、第1章 総論、医薬品評価概説、pp 9-18, 東京化学同人 (2009)
- 奥田晴宏、第一部 品質・規格

等のデータ評価、第2章 化学薬品の品質評価、医薬品評価概説、pp 19-48, 東京化学同人 (2009)

- Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T. : Time-dependent changes of oxytocin using ¹H-NMR coupled with multivariate analysis: A new approach for quality evaluation of protein/peptide biologic drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 1396-1399 (2009)
- Ohno, A., Kawasaki, N., Fukuhara, K., Okuda, H., Yamaguchi, T. : Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer, *Magn. Reson. Chem.*, 48, 168-172 (2010)

2) 学会発表

- 奥田晴宏、Q トリオは日本の医薬品品質保証システムに何をもたらしたか、何をもたらすか? 固形製剤処方研究会シンポジウム (2009.11、大阪)
- 奥田晴宏、化学薬品各条のこれから、第6回 医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラムシンポジウム (2009.12、東京)
- 奥田晴宏、檜山行雄 ICHQ8-Q10 における RTR、第9回医薬品品質フォーラム(2010.1、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし

別添 1

化学薬品原薬製造に用いる「出発物質」の選択のための原則に関する報告書(案)

1. 「出発物質」の規制上の位置づけ：

化学薬品医薬品は多段階の反応と複数の合成中間体を経て製造される場合が殆どである。(タキサン系抗がん薬、ある種の抗菌薬の様に天然物、発酵由来品から半合成される医薬品も存在するが、本報告書の対象からは除く)多くのケースでは、製造の出発は合成化学的には石油化学工業由来の化合物にまで遡及することができる。

医薬品品質は安全性・有効性の基盤であるため、その製造プロセスや品質規格が規制当局に申請され、承認され、承認後は GMP 規準に従って、製造されなければならない。

ただし、現在の化学薬品原薬の品質規制システムでは、その全製造プロセスが公的な薬事規制の対象となるのではない。

「出発物質」と指定された化合物以降の工程が GMP の管理下で製造されるとともに、その製造手順等の主要部分は予め規制当局に登録され、承認対象となる。承認対象となった事項を変更するには、その変更によって生じるリスクの程度によって取扱は異なるものの、わが国では規制当局への事前の承認申請(一変)あるいは事後の届出(軽微変更)が必要とされる。「出発物質」よりも前の(上流の)合成プロセスに関しては、存在したとしても、規制当局による薬事規制は直接にはかからず、原薬製造業者の自主的な管理に委ねられている(表1)。

化学薬品原薬の開発及び製造において一連の合成プロセスの中でどの中間体を「出発物質」として位置づけるかは、企業の品質管理戦略上、また公的な規制上極めて重要な意味を持つ。通常、原薬開発企業が「出発物質」を提案し、その妥当性を規制当局が審査することとなる。

「出発物質」以降の工程に薬事規制が重点的に行われるというシステムそのものは、行政的な取扱は各極で異なるものの日・米・欧の三極において変わりはない。

2. わが国の現状

わが国では改正薬事法が施行された平成 17 年度以降、原薬の製造方法が工程パラメータとともに詳細に承認書に記載され、記載事項の変更には一変申請あるいは軽微変更届の措置が必要となった。このため、「どこから製造承認書に記載するか」すなわち「出発物質」を原薬合成プロセスのどの中間化合物に指定するかが、製造業者や規制当局の薬事プロセスに大きな影響を与えることとなった。薬食審査発第 0210001「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請記載事項について(平成 17 年 2 月 10 日)」では、「出発物質」は原則として原薬の 2 工程以上前に設定するべきであることを指摘しているが、具体的に「出発物質」を指定する際に考慮すべき事項に関する記述は乏しい。

3. 米国の現状

米国では案として提案され、その後取り下げられた、「Guidance for Industry Drug Substance Chemistry, Manufacturing, and Controls Information」では「出発物質」を汎用市販品 (Starting Materials with a Significant Nonpharmaceutical Market) そのものであるケースと汎用市販品から原薬に至るまでの特定の間接化合物を「出発物質」として取り扱うケース (Starting Materials without a Significant Nonpharmaceutical Market) の2つに分けて紹介している。

本ガイドラインでは汎用市販品は基本的には「出発物質」として認められるが、後者のケースは「出発物質」の妥当性を評価することが必要とされている。そのための4つの原則即ち、1) 「出発物質」から原薬までの近接度合 (工程数)、2) 単離・精製、3) 不純物の持ち越し、4) 「出発物質」の複雑性が呈示され、申請者はこれらの観点から原薬の品質及び安全性を評価するための十分な情報を提出し、「出発物質」の製法変更が原薬の品質と安全性に影響を与えないであろうことを明らかにすることが求められている。取り下げられはしたが、現時点では新たなガイドラインは発出されておらず、米国の「出発物質」の取扱いはこのガイドラインの考え方と大きな乖離はないと推測される。

4. ICH における取り組み

ICH ガイドラインでは M4Q CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント)、Q7 原薬 GMP ガイドラインで「出発物質」(M4Q) あるいは原薬出発物質 (Q7) に関して言及しているものの、ある化合物を「出発物質」と選択する際に準拠すべき合理的なプロセスに関しては殆ど何も提供していない (表2)。

最近の品質に関する ICH ガイドラインは、医薬品のライフサイクルを通して、製造科学と品質リスクマネジメントに基づいた一貫した品質システムの構築を求めている。その一つである製剤開発に関するガイドライン Q8(R2)では、最新の製造科学とリスクマネジメントツールを利用した、製剤開発時に市販後までを見越した体系的な製剤開発の取り組み (Quality by design approach : QbD) を推奨している。その上で、QbD の方法で開発された場合と従来の開発手法で取り組んだ場合は品質管理戦略が異なることを指摘している。

現在ステップ2合意に向けて議論されている ICH Q11 「原薬の開発及び製造」も同様に ICH Q8(R2)で指摘された原則を取り入れることを目指していることから、今後は「出発物質」選択の際の考慮すべき事項として、このような体系的な手法を用いて原薬開発に取り組む場合のケースが議論されるかもしれない。

5. 解決すべき課題

今まで述べてきたように、「出発物質」より上流 (「出発物質」合成プロセス) と下流 (原薬合成プロセス) で、製造業者の品質システム以外は公的な薬事規制が全く異なる。製造

業者の観点では、「出発物質」の下流では、GMP 管理が要求され、管理コストが増大すると共に、また製造方法の変更も、内容によっては規制当局への事前のデータの提出と承認が必要となり、変更の実施を遅延させる場合がある。さらに、リスク管理のため複数業者から中間化合物を必要とする場合、その工程が「出発物質」より上流にないと、複数の製造方法に関して承認を得る必要が生じる。一方で、医薬品の品質確保のため、確実な工程管理は強く求められているところであり、そのためには「出発物質」から原薬までの GMP による管理が要求される工程は長ければ長いほど望ましいことになる。ただし、サプライチェーンを遡り、長い製造工程を公的規制の対象にすれば、公的な規制コストの増大として跳ね返ってくることになる。

医薬品の品質確保が保証できる「出発物質」を正しい位置に選択し、規制当局および産業界双方にとって最も薬事コストが少なく公的規制をかけるべき工程を決定する合理的なプロセスを明らかにする必要がある。現状ではこのプロセスが明確でないため、ある場合には規制当局と製造業者の間で調整のための時間を要したり、あるいは必ずしも妥当でないところで（不必要に「出発物質」が上流に設定されている。あるいは下流にありすぎるなど）「出発物質」が設定されている現状が存在しうる。

本報告書では、汎用市販品以外の中間化合物（オーダーメイド化学品で当該原薬以外の用途がない化合物を含む）を出発物質として設定する場合に関して評価すべき事項を議論する。

汎用市販品に関しては、通常、下記の理由で特別に妥当性を示すことなく、「出発物質」とすることが可能と考えられている：

- ① 汎用市販品から原薬までは一般には多段階の反応を要し、以降の工程で十分に品質管理が可能と考えられる。
- ② 十分に特性解析され多くの企業で使用されている。
- ③ 医薬品製造専用でないので公的に GMP の対象とすることは困難である。

なお、既に欧州では遺伝毒性不純物のガイドラインが作成され、米国においてもほぼ同様の内容のガイドライン（案）が公開されている。さらに ICH においてもトピック化することが合意されているところである。今後は、遺伝毒性が想定される不純物に関しては従来の ICH ガイドライン Q3A(R2)「原薬の不純物ガイドライン」における規制値よりも格段に低いレベルでの管理が求められることとなろう。また、金属触媒や金属試薬を使用した場合の金属残留物についても欧州ではガイドラインが作成され、ICH においても Q3D として議論が始まろうとしている。現在進行中の Q11 ガイドラインにおいても「出発物質」中に含まれる毒性不純物（Class 1 溶媒、残留金属、遺伝毒性不純物）に関して議論が進行中である。製造プロセスの不純物の除去能力と関連付けて、毒性不純物を含有する可能性がある場合の「出発物質」の妥当性を検討すべきであるが、日本及び ICH において毒性不純物の取扱いが議論中であることから、直接の議論の対象とはしない。

6. 中間化合物を「出発物質」として設定する際に考慮・評価すべき事項

原薬製造プロセスの中で、どのプロセスまでが原薬製造業者の品質システムの範囲内で可能な行為であり、どこからが規制当局の管理下におかれるべき行為かは原薬製造の管理戦略と開発段階で得られた科学的な知見に依存する。「出発物質」選択の妥当性は、原薬製造全体の管理戦略の一環として合理的に説明するべきであり、原薬の詳細な製造工程の理解と混入する可能性のある不純物を含めて検出可能な「出発物質」の試験方法が必要である。

「出発物質」から原薬までの製造工程数が長いほど、「出発物質」の品質変動が原薬品質に悪影響を与えるリスクが低いとみなされる（わが国では「出発物質」の品質の変動が直ちに原薬の品質へ影響を与える危険性を避けるため、2工程以上あることが好ましいとされている）。「出発物質」の提案に際しては、「出発物質」の品質変動が原薬の品質に影響を及ぼさない原薬の製造工程が開発され、規制当局に登録される必要がある。特に「出発物質」から原薬までの製造工程数が少ない場合には、提案する「出発物質」以前の製造工程の変更が原薬の品質に悪影響をもたらすリスクが少ないことを示す十分な情報を収集することが必要である。原薬の品質の一貫性は、(1)「出発物質」の品質、(2)提案する「出発物質」に引き続く原薬の製造工程の設計及び製造管理の組み合わせを通して保証すべきである。

6-1 「出発物質」に求められる一般的事項

- a) 特性（構造その他の特性の解明及び不純物）が十分に解明されていること。
- b) 原薬の品質を保証するための適切な規格が設定できること。
 - 不純物を識別できる適切な試験方法があること。
 - 実績値又は不純物の運命の検討結果に基づいた不純物の管理値が設定されていること。
- c) 安定性に関する情報が得られていること。

6-2 「出発物質」とすることの妥当性

- a) 提案する「出発物質」の規格（管理項目、管理値及び試験方法）の妥当性
 - 開発段階の実績に基づくことができる。
 - 安定した品質の「出発物質」が製造できるプロセスであることを示すことは、「出発物質」の管理項目及び管理値設定の妥当性を評価する助けとなる。
 - 選択された「出発物質」の製造工程で原薬の重要品質特性(CQA)を決定する工程が含まれる場合と含まれない場合がある。含まれる場合には原薬のCQAに影響を与える「出発物質」の品質特性が管理されている、即ち適切な管理項目と管理値が設定される必要がある。
 - 又は、例えば、製造工程を通した不純物の由来、生成及び運命（原薬製造工程

における挙動及び除去)に関する体系的な理解に基づくことができる。

- 「出発物質」の品質特性における変動要因を特定し、原薬CQAとの関連を理解する。
- 添加実験の結果にもとづき類縁物質の管理値を設定することは有用である。ただし、不均一系の反応はスケールアップの影響を受けやすいと考えられるので、慎重な評価が必要である。
- － 「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物の原薬の製造工程における挙動(運命)及び最終原薬に認められたそれらの誘導体に関する知見を含めるべきである。
- b) 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略
 - － 提案する「出発物質」以降の製造工程とその管理戦略において、提案する「出発物質」に由来する不純物をその後の製造工程において十分に管理できることを示す。
 - － 「出発物質」に含まれる可能性のある不純物、及び、その後の製造工程における不純物の運命及びそれらの除去について検出が可能な試験方法の情報を含める。
 - － より進んだQbDアプローチとして、提案する「出発物質」の品質特性と製造工程における工程パラメータ間の相互作用のような深い理解を得ることができる方法(例えば、実験計画法等)を使用すれば、そのような製造工程は「出発物質」の品質の変動に順応できる。そのようにしてデザインスペースを検討した場合は申請書に記載する。
- c) 汎用市販品から原薬までの製造方法の概略を示した流れ図(フローダイアグラム)を妥当性の資料として示す。この流れ図に「出発物質」として提案する中間体を明確に示す。

6-3 「出発物質」の規格(管理項目、管理値及び試験方法)の設定

原薬のCQAへの影響を十分に考慮した上で、以下の管理項目の中から適切に選択して規格(管理項目、管理値及び試験方法)を設定する。

- 性状
開発段階の実績に基づき適切に設定する。
- 確認試験
提案する「出発物質」を異性体又は類似した構造の他の化合物と適切に識別できる方法を設定する。
- 類縁物質
「出発物質」に認められた不純物及び混入する可能性のある不純物につき、特定する不純物、特定しない不純物及び不純物合計を管理値として設定する。

- 不純物（類縁物質以外）（国内の合意も含め、今後の検討課題）
 - ◇ 毒性不純物（Class 1溶媒、金属残留物、遺伝毒性不純物）
- 含量

開発段階の実績に基づき適切に設定する。
- その他

上記以外に原薬のCQAに影響する管理項目があれば管理値を設定する。

6-4 「出発物質」を設定する際に考慮すべき事項

- 「出発物質」の製造工程で使用する原材料（試薬、溶媒、金属触媒・金属試薬、酵素等）や反応による副生成物や分解物も含め、「出発物質」に混入する可能性のある不純物、例えば、動物に由来する物質（酵素等）を使用する場合のTSE agent、及び、毒性不純物（例えば、Class 1溶媒、金属残留物、潜在的な遺伝毒性不純物）を考慮すべきである。（日本における規制のあり方も含め、今後の検討課題）
- 一般に原薬のような厳格な不純物の規格（管理値及び試験方法）は要求されないが、原薬までの工程数が短く、「出発物質」の品質が原薬品質に大きな影響を与えるような場合は、例えば、Q3A(2)に準じた厳格な類縁物質の規格を設定することが有効な場合がある。

6-5 「出発物質」の規制上の取扱い

- 提案した中間体が「出発物質」と認められた場合、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）は承認事項であり、その変更は一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う必要があるが、「出発物質」までの製造工程は承認事項に含まない。
- 「出発物質」の製造においてGMPは適用されない。しかしながら、原薬製造業者は「出発物質」の供給業者の適格性を評価し、モニターする適切な品質システムを構築すべきである。また、「出発物質」の製造方法が変更される場合は、その変更の妥当性を評価すべきである。
- 「出発物質」の製造方法の変更、又は、新規供給業者の追加に伴い、「出発物質」の規格（管理項目及び管理値）の変更が必要となった場合は、原薬製造業者は製造販売業者が速やかに一部変更承認申請又は軽微変更届出の手続きを行える様対処すべきである。

6-6 「出発物質」を議論する際の工程の数え方

- 「出発物質」を議論する上で、反応後に中間体等を単離するまでの工程を原則として1工程とする。但し、下記のような理由で、工程内で1反応後の中間体が単離されることなく次反応を行う場合には複数工程とみなすことがある。
- 即ち、中間体の類縁物質や不純物がモニタリングされ管理されている場合、当該

中間体が単離できたとしても毒性等の理由で作業員に対する安全性が危惧される場合、あるいは当該中間体が不安定なため単離できない場合は、中間体等が単離されていない工程であっても1工程とみなされる場合がある。

- 晶析や蒸留などの精製工程や塩交換など、分子内共有結合の形成や切断を伴わない場合は1工程とはみなさない。

表1 「出発物質」前後における薬事規制の違い

	製造者の医薬品品質システム	GMP	承認審査
「出発物質」 までの工程	対象 ICH Q10: 2.7 外部委託作業及 び購入原材料の管理 「医薬品品質システムは、本章 で記述されている経営陣の責 任も含め、あらゆる外部委託作 業 246 並びに購入原材料の質 の監督及びレビューにまで及 ぶものである。」	対象外	対象外
「出発物質」 から原薬まで の工程	対象	対象 承認前のバリデー ション 定期的な当局によ る査察	対象 工程プロセス、原材 料・中間体の管理に 関して事前の承認 承認内容変更のため の行政的手続き

表2 ICH ガイドラインにおける「出発物質」の取扱

M4Q CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント)	Q7A 原薬 GMP ガイドライン
承認プロセスに関する ICH ガイドラインでは、M4Q では下記のように出発物質から製造方法を説明するとされる。また出発物質の管理を説明することが求められている。	出発物質を定義し、規格に適合することを求めている。「原薬出発物質」の定義では、「出発物質」として想定される化合物を網羅的に指摘しているものの、「出発物質」を選択する合理的な規準には言及していない。「出発物質」に求められる要件としては化学構造・特性が明確であることのみである。
<p>3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (品名、製造業者)：申請者は、原薬の製造に対して、責任を持つものであり、原薬の製造方法に関して説明する必要がある。製造方法及びプロセス・コントロールを適切に説明するため、例えば、次のような事項を記述する。新規化学薬品： 製造工程 (合成工程) の流れ図 (「出発物質」・中間体の分子式、仕込量、収率、化学構造、試薬の分子式、仕込量、化学構造、及び原薬の分子式、収率、化学構造並びに原薬の立体化学に反映させるような事項を含む。) を示すとともに操作条件及び溶媒を明記する</p> <p>3.2.S.2.3 原材料の管理 (品名、製造業者)： 原薬の製造に使用される原材料 (原料、「出発物質」、溶媒、試薬、触媒等) について、当該原材料の使用される工程を明らかにしたうえで一覧表を作成する。これらの原材料の品質及び管理について記述する。</p>	<p>11.2 中間体・原薬の試験： 11.20 中間体・原薬は、ロットごとに、適切な試験を行い、規格に適合していることを判定すること。</p> <p>用語集： 原薬出発物質－原薬の製造に使用され、かつ、それが原薬の構造中の重要な構成部分として組込まれる原料、中間体又は原薬である。市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。原薬出発物質は、通常、化学的性質及び構造を明確にされているものである。</p>

第二部 抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

研究協力者 山口照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部長

研究協力者

ヒューマンサイエンス振興財団・規制基準委員会・バイオ検討グループ

横手 公幸、石原大二郎
古賀 淳一、大島 武博
久保寺美典、田中 俊充
高橋 智裕、二名 俊彦
山岸 裕司、中澤 秀夫
斉藤 洋之、神谷 潔
三上 忠、高橋 栄二
岡本 智之、井口 富夫

独) 医薬品医療機器総合機構

荒戸 照世、安藤 剛、
福永 悟史、榎田 綾子
高山 昌也、鹿野 真弓

国立医薬品食品衛生研究所

奥田 晴宏、山口 照英、
川崎 ナナ、新見 伸吾、
石井 明子、村岡ひとみ、
遊佐 敬介

A. 研究目的

21世紀に入り、バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）の中で、特にモノクローナル抗体医薬品（抗体医薬品）の開

発が急速に進んでいる。国内で承認される多くのバイオ医薬品が抗体医薬品であり、海外先進国でも同様の状況である。これには、ハイブリドーマ作製技術やファージディスプレイシステム等のモノクローナル抗体作製技術と、組換え DNA 技術等を利用したヒト化/ヒト抗体作製技術の進展が大きく寄与していると考えられる。今後さらに抗体医薬品開発が活発化することは、ヨーロッパ医薬品庁（EMA）のオーファンドラッグの指定を受けた製品における抗体医薬品のリストからも推定することができる。また、今後、従来のモノクローナル抗体に化学修飾を施した製品や、放射性同位元素やトキシンとの融合製品、さらには 2 価抗体等多様な抗体医薬品が開発されてくることが予想される。

開発が進められている抗体医薬品に求められる要件について、欧米ではガイドライン等でその考え方が示されている。例えば、米国食品医薬品局（FDA）では 1995 年にモノクローナル抗体と DNA 組換え医薬品の品質管理に関するガイドラインを発出している(1)。さらにこれを補完するものとして、1997 年にモノクローナル抗体医薬品の考え方を示している(2)。一方、EMA も 1994 年にモノクローナル抗体医薬品に関するガイドラインを発出しており、さらに、2008 年末にはモノクローナル抗体の品質管理に関するガイドライン改訂版が出されている

(3、4)。

残念ながらわが国ではモノクローナル抗体医薬品に関する指針等が整備されていないが、基本的には日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) バイオ医薬品のガイドラインに示されている指針に準じて評価を行うことが求められる(5-13)。しかし、モノクローナル抗体を主成分とする抗体医薬品は、構造や製法に由来する不純物等の品質特性に関して共通する特徴を有しており、抗体医薬品に求められる要件を明らかにしておくことは、新規抗体医薬品開発のための有用な参考情報となるばかりでなく、承認審査の迅速化にもつながると期待できる。

本年度は、バイオ医薬品の製造、特性解析、規格及び試験方法の設定、非臨床・臨床試験において、抗体医薬品に共通する留意事項を明らかにすることを目的として調査研究を行った。これらの成果は、当該医薬品の開発推進と審査の効率化を図ることを目的として定めるものであり、ひいては、より有効で安全な医薬品の提供を通じて、保健医療の向上に貢献することが期待される。

B. 研究方法

各国のガイドラインや ICH ガイドライン、さらには抗体医薬品の品質・プラットフォーム技術に関する文献等を調査の対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、医薬品の各極の品質ガイドラインおよび品質基準や製造プロセスに関する実態調査等の研究であり、倫理面に配慮すべき事項は存在しない。

C. D. 結果及び考察

海外のガイドラインや文献等の情報より、抗体医薬品の開発において求められるべき要素を明らかにした。以下にその要件を記す。

抗体医薬品の開発と品質・安全性・有効性確保のための指針に盛り込むべき要素

1. はじめに

医薬品開発に必要な製法確立、特性解析、規格及び試験方法の設定、非臨床・臨床試験による有効性・安全性の評価は、関連する国内通知や ICH ガイドラインに従って実施され、承認申請の際には申請対象となる医薬品の品質・有効性・安全性が確保されていることを示すデータが提示される必要がある。これらは目的物質の特性に応じて製品ごとに個別に実施されるもので、通知やガイドラインには重要な一般原則が示されているものの特定の製品群についての具体例は示されておらず、特にバイオ医薬品ではケースバイケースの対応が求められることが多い。しかし、バイオ医薬品の中でも、国内外で多くの製品が承認され、一定の経験が積みかさなってきたモノクローナル抗体医薬品 (抗体医薬品) では、目的物質の構造の共通性が高いことから、製造、特性解析、規格及び試験方法の設定においては、共通した基盤技術の適用が可能とされている。

抗体医薬品の開発では、遺伝子組換えによるキメラ抗体やヒト化抗体作製技術、ヒト抗体遺伝子導入動物やファージディスプレイ法等を利用したヒト型抗体作製技術、さらには、組換えタンパク質の大量生産／